

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ САПОНИНА И ТРИТОНА НА ТОНУС КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Цвирко И.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Для экспериментального моделирования полимикробного сепсиса используется подход, основанный на перевязывании и последующем пунктировании слепой кишки крысы - "cesal ligation and puncture" (CLP) [1]. Выделяют раннюю (2-10 часов) и позднюю (после 16 часов) фазы течения экспериментального "CLP-сепсиса" [3]. Особенности нарушения тонуса коронарных сосудов при этом способе моделирования септического шока практически не изучены. Не исследована также роль NO в механизмах нарушения регуляции тонуса коронарных сосудов при "CLP-сепсисе".

Цель исследования - изучить характер влияния сапонины и тритона на тонус коронарных сосудов при CLP-сепсисе у крыс.

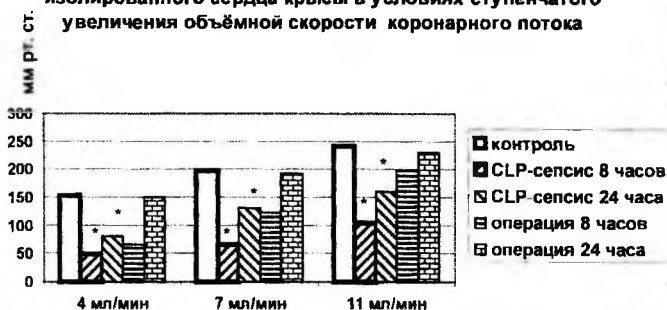
Выполнены две серии экспериментов на 74 крысах-самках линии Вистар (200-250 граммов). Все опыты производили под нембуталовым наркозом (60 мг/кг, в/брюшинно). Крысы были разделены на следующие группы: (1) контрольная (n=14); (2) CLP-сепсис 24 часа (n=17), (3) CLP-сепсис 8 часов (n=15); (4) ложная операция 8 часов (n=12), (5) ложная операция (n=16) - слепую кишку не пунктировали. Для моделирования CLP-сепсиса производили разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем, ниже илео-цекального клапана на нее накладывали лигатуру и дважды пунктировали иглой [3,5]. Первоначально изолированное по Лангендорфу сердце крысы перфузировали

раствором Кребса-Хензелята в условиях ступенчатого увеличения объемной скорости потока (4→7→11 мл/мин). Затем снижали объемную скорость коронарного потока (ОСКП) до 4 мл/мин и в первой серии экспериментов в перфузионный раствор в течение 2-х минут вводили сапонин (44 мкг на 1 мл коронарного потока). После стабилизации коронарного перфузионного давления (КПД) вновь ступенчато увеличивали ОСКП (4→7→11 мл/мин). После этого вновь снижали ОСКП до 4 мл/мин и добавляли в перфузионный раствор ингибитор NO-синтазы L-NAME (60 мкМ), а затем опять ступенчато увеличивали ОСКП. Во второй серии экспериментов для повреждения эндотелия [2] в перфузионный раствор добавляли Triton X-100 (1:500). После чего вновь ступенчато увеличивали ОСКП (4→7→11 мл/мин). КПД измеряли при помощи датчика ЕМТ-34 электроманометра ЕМТ-311 («Мингограф-81»), соединенного с системой перфузии сердца вблизи аорты. Полученный цифровой материал обработали статистически с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Через 24-часа после моделирования “CLP-сепсиса” погибало 24% крыс, тогда как во время ранней фазы “CLP-сепсиса” крысы не погибали.

Исходное КПД во время ранней и поздней фазы “CLP-сепсиса” было существенно меньше, чем в контроле. В первой серии экспериментов введение сапонины в перфузионный раствор приводило к резкому повышению КПД вследствие разрушения эндотелиальных клеток. При этом степень увеличения КПД в изолированном сердце крысы в ответ на повышение объемной скорости перфузии была значительно меньше как во время ранней, так и во время поздней стадии “CLP-шока”, по сравнению с контролем.

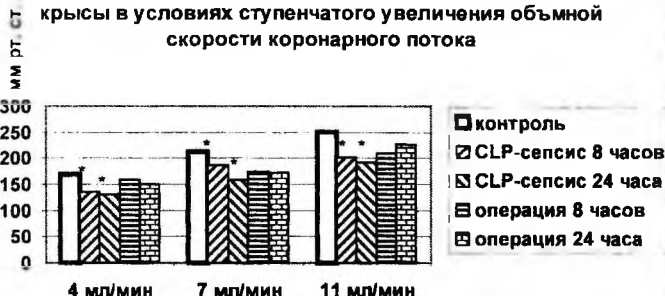
Рис 1. Влияние сапонины на КПД при перфузии изолированного сердца крысы в условиях ступенчатого увеличения объемной скорости коронарного потока



* $P < 0,05$, по сравнению с контролем (во всех рисунках).

Добавление ингибитора NO-синтазы L-NAME в перфузионный раствор характеризовалось не очень выраженным приростом КПД в контроле, тогда как при “CLP-шоке” прирост КПД был очень существенным. Однако, величины КПД при “CLP-сепсисе” даже в условиях ингибированной NO-синтазы были достоверно меньше, чем в контроле. Это свидетельствует о том, что в условиях септического

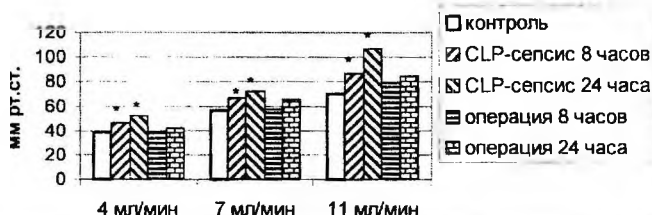
Рис 2. Влияние L-NAME на КПД после введения сапонины при перфузии изолированного сердца крысы в условиях ступенчатого увеличения скорости коронарного потока



шока в гладкомышечных клетках коронарных сосудов не только образуется индуцированная изоформа NO-синтазы, но и нарушается функция этих клеток.

Введение Triton-X-100 в перфузионный раствор сопровождалось резким повышением КПД вследствие образования микропор в эндотелии и потери субстратов и кофакторов для NO-синтазы. Причем увеличение КПД значительно более выражено как во время ранней, так и во время поздней стадии "CLP-шока" по сравнению с группами "контроль" и "ложная операция".

Рис 3. Влияние Triton-X-100 на КПД при перфузии изолированного сердца в условиях ступенчатого увеличения объёмной скорости коронарного потока



Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что снижение тонуса коронарных сосудов и уменьшение их способности к вазоконстрикции при экспериментальном сепсисе обусловлено не только появлением индуцированной NO-синтазы в клетках коронарных сосудов, но и нарушением сократительной функции гладкомышечных клеток.

Литература

1. Deitch, E. A. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. // Shock 1998 - Vol 9. - P 1-11.
2. Giraldez R.R., Panda A., Zweier J.L. Endothelial dysfunction does not require loss of endothelial nitric oxide synthase. // Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol. - 2000 - Vol.278. P. H2020-H2027.
3. Goya T., Abe M., Shimura H., Torisu M. Characteristics of alveolar macrophages in experimental septic lung. // J. Leukocyte Biol., - 1992 - V.52. - P. 236-243.
4. Huber-Lung M. S., Sarma J.V., Mcgyire S. R. e.a. Protective effects of anti-C5a peptide antibodies in experimental sepsis. // FASEB - 2001 - V. 15. - P. 568-570.
5. Wichterman K. A., Baue A. E., Chaudry I. H. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. // J. Surg. Res. - 1980 - V. 29. - P 189-201